



PATENT
Attorney Docket No. 6854-11

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:)
)
Tadashi Mukai et al.) Group Art Unit: 1614
)
Application No.: 09/555,026) Examiner: Frederick F. Krass
)
Filed: January 18, 2002) Confirmation No.: 8884
)
For: Cilostazol Preparation) Allowed: July 27, 2006

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Sir:

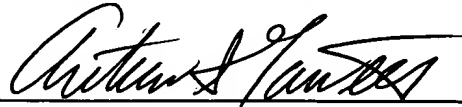
Because applicants have not received an acknowledgment of receipt of the priority document and the Form PCT/IB/304 for this application, a copy of which is attached, indicates the priority document was received and sent to the U.S. Patent and Trademark Office by the International Bureau, enclosed is a copy of Japanese priority document No. 11-279147 as filed with the Japanese Patent Office along with a copy of the official filing receipt thereof.

It is respectfully requested that the U.S. Patent and Trademark Office acknowledge receipt of the priority document for this patent application.

Respectfully submitted,

FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,
GARRETT & DUNNER, L.L.P.

Dated: October 16, 2006

By: 
Arthur S. Garrett
Reg. No. 20,338
Tel: 202-408-4091

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

KAMEI, Hirokatsu
Ai Association Of Patent And
Trademark Attorneys
Jyutakukinyukoko-Sumitomoselmei
Building 12F
5-20, Minamihommachi
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 541-0054
JAPON

Received

MAY 29 2000

Ai Association of Patent
and Trademark Attorneys

Date of mailing (day/month/year) 15 May 2000 (15.05.00)	
Applicant's or agent's file reference 0685-PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/01722	International filing date (day/month/year) 21 March 2000 (21.03.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 25 March 1999 (25.03.99)
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
25 Marc 1999 (25.03.99)	11/81363	JP	05 May 2000 (05.05.00)
30 Sept 1999 (30.09.99)	11/279147	JP	05 May 2000 (05.05.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Taieb Akremi

Telephone No. (41-22) 338.83.38

受領書

平成11年 9月30日

特許庁長官

識別番号 100062144

氏名(名称) 青山 葆 殿

提出日 平成11年 9月30日

以下の書類を受領しました。

項番	書類名	整理番号	受付番号	出願番号通知(事件の表示)
1	特許願	167815	59900958129	特願平11-279147

以上

【書類名】 特許願

【整理番号】 167815

【提出日】 平成11年 9月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/47

A61K 9/10

A61K 9/14

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町黒崎字磯崎88番地

【氏名】 向井 正志

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市津田本町3丁目1-31

【氏名】 友平 裕三

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市大麻町桧字笠籠谷32-32

【氏名】 戸田 正文

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市北沖洲4丁目10-41

【氏名】 山田 圭吾

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市北常三島町3-9-3

【氏名】 岡 慶一

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市中洲町3-19-1 里見第二ビル603

【氏名】 小富 正昭

【特許出願人】

【識別番号】 000206956

【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100062144

【弁理士】

【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】 100068526

【弁理士】

【氏名又は名称】 田村 恭生

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708449

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シロスタゾール製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とするシロスタゾール製剤。

【請求項 2】 消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有することを特徴とする請求項 1 に記載のシロスタゾール製剤。

【請求項 3】 シロスタゾール含有製剤に分散安定剤を添加してシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする請求項 2 に記載のシロスタゾール製剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗血栓剤、脳循環改善剤等として市販されているシロスタゾールの吸収性の改善された製剤、詳しくはシロスタゾールの微粉末を有効成分としてなる生体吸収性、殊に消化管下部での吸収性を改善した製剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

シロスタゾール（6－[4－（1－シクロヘキシル－1 H－テトラゾール－5－イル）ブトキシ]－3, 4－ジヒドロカルボスチリルの一般名）は、高い血小板凝集抑制作用を示すほか、ホスホジエステラーゼ阻害作用、抗潰瘍作用、降圧作用、消炎作用などを有することから、抗血栓剤、脳循環改善剤、消炎剤、抗潰瘍剤、降圧剤、抗喘息剤、さらにホスホジエステラーゼ阻害剤として広く用いられている。そのシロスタゾールは、通常、これに賦形剤その他の成分を加えて錠剤した錠剤の形態で使用され、経口投与される。しかしながら、錠剤を経口投与した場合には生体内で速やかに崩壊するため短時間に大量のシロスタゾールが生体内に放出され、高い血中濃度をもたらし、その結果、頭痛、頭重感、疼痛などの副作用を引き起こす危険があった。それを防ぐには低用量の錠剤を複数回に分けて投与するなどの方策が考えられるが、できるだけ投与の煩雑さを避けるには

1回投与で長時間緩和な吸収が持続されるタイプの製剤とすることが理想的である。また、難溶性薬物を徐放性製剤とすることにより薬物の血中濃度を長時間維持することが図られるが、シロスタゾールを経口投与した場合、消化管上部において吸収され、消化管下部での吸収率は総じて低いため、1回の投与では、その吸収の維持時間にも限度がある。したがって、消化管下部での吸収が改善されれば、シロスタゾールの血中濃度をより長時間維持することが可能となる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、シロスタゾールの吸収を改善した新規な製剤を提供することにある。

シロスタゾールを小腸から消化管下部の大腸にわたって広域で吸収を図ることができれば、1回の経口投与で長時間にわたってシロスタゾールが吸収されるため、持続的に所望の薬効を奏する血中濃度が得られるとともに前記の頭痛等の好ましくない副作用も抑えることが可能となるものと考えられる。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、シロスタゾールの消化管下部での吸収を促進しうる製剤を得るべく種々検討を重ねた。その結果、活性成分のシロスタゾールを微粉末とすることにより吸収が改善されることを見出し、さらには微粉末の分散性を改善することにより吸収性が著しく改善されることを見出した。より具体的には分散安定剤を添加して、シロスタゾール微粉末の分散性を改善することにより、シロスタゾール原末単独や、シロスタゾール原末と分散安定剤を単に混合した場合に比べて、消化管下部からの吸収が著しく改善されることを見出し、本発明を完成した。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明のシロスタゾール吸収改善製剤は、有効成分のシロスタゾールを微粉末とすることにより、さらに好ましくはさらに分散安定剤を配合してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することにより所望の吸収性の改良された製剤が得られる。シロスタゾール微粉末の分散性を改善するには、例えば、シロスタゾールと

分散安定剤の混合微粉碎、あるいはシロスタゾール微粉末と分散安定剤の湿式造粒、あるいはシロスタゾール微粉末を分散安定剤溶液に分散し、常法により噴霧乾燥または凍結乾燥し、細粒、顆粒またはこれらを圧縮成型した錠剤の形態で製剤化される。本発明のシロスタゾール製剤には、下記の態様が含まれる。

(１) シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とするシロスタゾール製剤。

(２) 消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有することを特徴とする

(１) に記載のシロスタゾール製剤。

(３) 常法によりシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする

(２) に記載のシロスタゾール製剤。

(４) 分散安定剤を配合することを特徴とする (３) に記載のシロスタゾール製剤。

(５) 分散安定剤として界面活性剤を配合することを特徴とする (４) に記載のシロスタゾール製剤。

(６) 微粉末が約 $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する粉末であることを特徴とする (２) に記載のシロスタゾール製剤。

(７) 乾式粉碎することによりシロスタゾールの微粉末を得ることを特徴とする (６) に記載のシロスタゾール製剤。

(８) 常法によりシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする (７) に記載のシロスタゾール製剤。

(９) 微粉末が約 $5\ \mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する粉末であることを特徴とする (８) に記載のシロスタゾール製剤。

(１０) ジェットミル粉碎することによりシロスタゾールの微粉末を得ることを特徴とする (７) に記載のシロスタゾール製剤。

(１１) 分散安定剤を配合することを特徴とする (１０) に記載のシロスタゾール製剤。

(１２) 分散安定剤として界面活性剤を配合することを特徴とする (１１) に記載のシロスタゾール製剤。

(１３) 分散安定剤の添加方法が、シロスタゾール粉碎原末の湿式造粒時に添加

する（１１）に記載のシロスタゾール製剤。

（１４）シロスタゾールを粉碎媒体とともに湿式粉碎することにより粒子径を平均１μm以下にまで粉碎して得られる超微粒子のシロスタゾールを含有することを特徴とする（２）に記載のシロスタゾール製剤。

（１５）シロスタゾールの湿式粉碎に際して分散安定剤を配合することを特徴とする（１４）に記載のシロスタゾール製剤。

（１６）細粒、顆粒、散剤、錠剤またはカプセル剤の形態である（１）から（１５）のいずれかに記載のシロスタゾール製剤。

（１７）界面活性剤がアルキル硫酸塩である（５）または（１２）に記載のシロスタゾール製剤。

（１８）界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである（１７）に記載のシロスタゾール製剤。

（１９）シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とする消化管下部におけるシロスタゾールの吸収性改善方法。

（２０）有効成分シロスタゾールに界面活性剤を添加してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することを特徴とする消化管下部におけるシロスタゾールの吸収性改善方法。

（２１）界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである（２０）に記載のシロスタゾールの吸収性改善方法。

（２２）（１）から（１８）のいずれかに記載のシロスタゾール製剤を含有する徐放性製剤。

（２３）消化管下部においてもシロスタゾールの放出能を有することを特徴とする（２２）に記載の徐放性製剤。

（２４）シロスタゾール製剤を徐放性基剤でコーティングすることを特徴とする（２３）に記載の徐放性製剤。

（２５）徐放性のシロスタゾールを含む被膜および、被膜部よりも溶出性の速い徐放性のシロスタゾールを含む核を有する、有核錠剤であることを特徴とする（２３）に記載の徐放性製剤。

（２６）徐放性のシロスタゾールを含む核顆粒を腸溶性基剤で被覆し、更にシロ

スタゾールを含む外層で圧縮した顆粒含有錠剤であることを特徴とする（２３）に記載の徐放性製剤。

（２７）徐放性のシロスタゾールを含む小錠剤を少なくとも２個以上含む、マルチプルユニット型錠剤であることを特徴とする（２３）に記載の徐放性製剤。

（２８）シロスタゾール製剤と、さらに少なくとも１種以上の水により膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質を含み、これらが、水に対して透過性でありシロスタゾールおよび膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質に対して実質的に不透過性である半透過性膜によって取り囲まれていることを特徴とする（２３）に記載の徐放性製剤。

（２９）徐放性製剤内部の浸透圧上昇により、徐放性製剤外部へシロスタゾールを放出するための、半透過性膜を貫通する通路を有することを特徴とする（２８）に記載の徐放性製剤。

（３０）シロスタゾールを含む区画は通路に直接連結しまたは連結しうる状態にあり、膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質を含む区画は通路に連結しない、２区画に分離されたことを特徴とする（２９）に記載の徐放性製剤。

【０００６】

本発明のシロスタゾール製剤は、シロスタゾール微粉末を通常の製剤担体と共に常法にしたがって粉末、細粒、顆粒、丸剤、錠剤、カプセル剤などの形態で製剤化して得られる。

製剤担体としては、当該分野での従来公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、マンニトール、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、でんぷん、炭酸カルシウム、顔料、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ケイ酸塩等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セラック、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、カンテン末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム

、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム等の崩壊剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール、コロイド状ケイ酸、硬化油等の滑沢剤、グリセリン脂肪酸エステル、ジオクチルフタレート、ジブチルフタレート、トリアセチン、ポリソルベート８０、クエン酸トリエチル、ヒマシ油等の可塑剤等を例示できる。これらの製剤担体を適宜選択して用いることが出来る。

【０００７】

本発明の製剤には、有効成分のシロスタゾール微粉末にさらに分散安定剤を配合してシロスタゾール微粉末の分散吸収性、とくに消化管下部での吸収性を高めることができる。

用いられる分散安定剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸等の水溶性高分子、ラウリル硫酸ナトリウム、デカグリセリルモノラウレート等の界面活性剤などが挙げられ、好ましくは界面活性剤が挙げられる。

本発明で用いる界面活性剤としては、イオン性、非イオン性の界面活性剤、例えば、デカグリセリルモノラウレート、デカグリセリルモノミリステート等のポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノステアレート等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリオキシエチレンヒマシ油および硬化ヒマシ油、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム等のアルキル硫酸塩が挙げられ、これらの一種または二種以上組み合わせて使用することができる。

本発明で分散安定剤として用いる界面活性剤としては、アルキル硫酸塩が好ましく、更にはラウリル硫酸塩が好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムが最も好ましい。

【０００８】

シロスタゾールに分散安定剤を添加してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することを特徴とするシロスタゾール製剤では、シロスタゾール１重量部に対して分散安定剤０．０１～１００重量部、好ましくは０．０２～５０重量部、更に好ましくは０．０３～５重量部、さらに好ましくは０．０５～５重量部、さらに好ましくは０．０５～１重量部を配合し、所望により他の製剤担体０．１～９９重量部を添加してもよい。分散安定剤の添加方法は、シロスタゾール原末の粉碎時またはシロスタゾール粉碎原末の湿式造粒時に添加したり、シロスタゾール粉碎原末を分散安定剤の溶液に分散し噴霧乾燥して添加することもできる。

例えば、前記湿式粉碎の方法で、超微粒子に粉碎されたシロスタゾールの懸濁液に、Ｄ－マントニール、キシリトール、ソルビトール等の糖アルコール、ショ糖、乳糖等の糖類、デキストリン、デキストラン等の水溶性物質、ポリソルベイト８０、ラウリル硫酸ナトリウム、シュガーエステル等の界面活性剤を添加して溶解し、得られる溶液を常法により噴霧乾燥して乾燥粉末とすることもできる。

【０００９】

本発明のシロスタゾール製剤は、前述したように、常法により錠剤、顆粒剤、細粒剤、または散剤等の医薬製剤とすることができる。例えば、錠剤を調製するには、シロスタゾールの微粉末を前記通常の製剤担体を用いて常法にしたがって錠剤とする。また顆粒剤または細粒剤は、上記シロスタゾールの微粉末に同様の製剤担体を添加し、高速攪拌造粒、流動層造粒、攪拌流動層造粒、遠心流動造粒、押し出し造粒などの一般的な方法で顆粒化することにより調製することができる。さらに、散剤は上記シロスタゾールの微粉末を上記賦形剤等の製剤担体と常法により混合あるいは流動層造粒、攪拌流動層造粒、押し出し造粒により調製される。

【００１０】

本発明のシロスタゾールの微粉末による製剤においては、微粉碎化したシロスタゾールに製剤担体を加えて製剤化してもよく、あるいは製剤化工程の段階で微粉碎化してもよい。用いられるシロスタゾール微粉末の平均粒子径は通常約１０μm以下、好ましくは約７μm以下、より好ましくは約５μm以下、場合により

さらに好ましくは約 $1\ \mu\text{m}$ 以下である。シロスタゾール微粉末は各種装置を用いた通常の方法により得ることができる。その目的のためには、所望の粒子径を達成できる限り、いかなる装置を用いてもよく、例えばジェットミル、ハンマーミル、回転ボールミル、振動ボールミル、シェーカーミル、ロッドミル、チューブミル等を用いて実施することができる。また、ボールミルまたはビーズミルによる場合は、乾式粉碎、湿式粉碎の何れであつてもよい。好ましくはジェットミル粉碎である。

具体的に説明すると、ジェットミルによる粉碎は、例えば、約 $6\ \text{kg}/\text{cm}^2$ の圧縮空気を噴射して原料結晶をセラミック製衝突板に衝突させたり、または粒子同士を衝突させて粉碎し、微粉末を予め所定のクリアランスに設定したサイクロンにて分級・回収することにより実施できる。サンプルミルによる粉碎は、例えば、クリアランス $1\ \text{mm}$ 、スクリーンパンチ $1\ \text{mm}$ 、ハンマー回転数が約 $12000\ \text{rpm}$ の条件下で粉碎し、スクリーンを通過した微粉末を回収することにより実施することができる。また、例えば、直径 $10\ \text{mm}$ のステンレス製ボール5個を有する内容量 $100\ \text{ml}$ のステンレス製振動ボールミルの場合、振動数約 $1200\ \text{rpm}$ で約30分～2時間処理して粉碎することができる。さらに、例えば、磁製ボール約50個を入れた内容量 $1000\ \text{ml}$ の磁製回転ボールミルによる場合は、回転数約 $120\ \text{rpm}$ で約20～40時間回転させて粉碎すればよい。

【0011】

また、約 $1\ \mu\text{m}$ 以下の粒子径を達成する湿式粉碎は、具体的には以下のように行なわれる。

シロスタゾールの湿式粉碎に用いられる懸濁溶媒としては水が用いられるが、アルコール類等の水と混和可能な有機溶媒を用いてもよい。また、粉碎媒体としては、アルミナ製、ジルコニア製、ガラス製、窒化珪素製のビーズを用い、その大きさは直径 $80\sim5000$ マイクロメートルであることが好ましい。

該湿式粉碎は、シロスタゾール1重量部を分散安定剤 $0.01\sim10$ 重量部とともに、分散溶媒 $2\sim50$ 重量部に加え、重質な粉碎媒体を用いて、攪拌媒体式粉碎機（アトライタ）により、所望の平均粒子径 1 マイクロメートル以下の超微

粒子が得られる。湿式粉碎に際して、分散安定剤を添加するとシロスタゾールの粉碎効果が上がり、平均粒子径1マイクロメートル以下にまで粉碎することが可能となり、また得られる超微粒子化シロスタゾールの消化管内での再分散性が改善され、本発明の医薬組成物を経口投与した場合、消化管、殊に消化管下部からの吸収が一層改善される。

【0012】

シロスタゾール微粉末の分散性を改善する方法としては、前述したように分散安定剤を添加する方法のほか、担体との混合粉碎、賦形剤等との練合、流動、攪拌流動、熔融等の造粒、分散液とした後の噴霧乾燥、凍結乾燥または担体との長時間の混合等が例示できる。

【0013】

本発明の製剤はさらに徐放性コーティング等により徐放性製剤とすることもできる。すなわち、シロスタゾール含有の細粒、顆粒、丸剤または錠剤に徐放性コーティング基剤をコーティングして徐放性製剤とする。

徐放性コーティング基剤としては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー等の腸溶性基剤、エチルセルロース、ワックス類等の不溶性基剤を例示できる。これらの基剤およびクエン酸トリエチル、モノグリセライド、ポリエチレングリコール等の可塑剤、タルク、酸化チタン等の通常配合される添加剤を適宜選択して用いることができる。

その他、高粘度水溶性高分子等を徐放化基剤としてハイドロゲル型マトリックスを調製するか、またはワックス等の不溶性基剤とのマトリックスを調製することにより徐放性製剤とすることもできるが、徐放化機構についてはこれらに限定されるものではない。好ましい徐放性製剤は、消化管下部においてもシロスタゾールの放出能を有する徐放性製剤である。好ましい徐放性製剤の態様を下記に例示する。

【0014】

徐放性製剤の好ましい態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を、外層部よりも溶出性の速い

徐放性の核部分に含み、外層部分に徐放性のシロスタゾールを含む有核錠剤の形態からなる徐放性製剤とすることもできる。

さらに他の態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を含む核顆粒を腸溶性基剤で被覆し、更にシロスタゾールを含む外層で圧縮した顆粒含有錠剤の徐放性製剤とすることもできる。

さらに他の態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を含む徐放性の小錠剤を少なくとも 2 個以上含む、マルチプルユニット型の徐放性製剤とすることもできる。

【 0 0 1 5 】

より具体的には、有核錠剤はシロスタゾール微粉末、界面活性剤等の分散安定剤、少量の親水性ゲル形成重合体および崩壊剤等の通常用いられる製剤担体を用いて常法により打錠して得られる内核錠を、シロスタゾール、親水性ゲル形成重合体およびラクトース等の通常用いられる製剤担体からなる外層部打錠用顆粒で覆った徐放性製剤である。

消化管下部においてシロスタゾールの放出能を有する内核錠は、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤、少量の親水性ゲル形成重合体および崩壊剤を含むのが、消化管下部における分散性および徐放性の点で好ましい。

有核錠剤は経口投与後、外層が親水性ゲルを形成し、シロスタゾールを徐放するとともに、内核錠の侵食を回避しながら消化管下部にまで内核錠を送達する。水分が少なく消化管運動の小さな消化管下部において、内核錠は親水性ゲルによりシロスタゾールを徐放しながら、前記の分散安定剤によりシロスタゾール微粉末を十分に分散し放出する。

【 0 0 1 6 】

親水性ゲル形成重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリエチレンオキサイド等の親水性高分子、カラギーナン、グァーガム、アラビアゴム等の高分子多糖類が挙げられ、これらの一種または二種以上組み合わせ

て使用することができる。好ましくはヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキサイドであり、特に好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。

崩壊剤としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、カルボキシメチルスターチ等が挙げられ、好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムであり、特に好ましくは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。

【００１７】

内核錠へのシロスタゾール配合量は有核錠全体のシロスタゾール量に対して１０～９０％、好ましくは２０～８０％、より好ましくは３０～６０％である。

内核錠への親水性ゲル形成重合体の配合量は内核錠のシロスタゾール量に対して１～５０％、好ましくは２～４５％、より好ましくは３～４０％である。

場合により内核錠は通常用いられる腸溶性高分子、水溶性高分子等により被膜を施しても良い。

【００１８】

外層は内核錠の侵食を回避するために厚みが必要であり、厚みは片側１ｍｍ以上、好ましくは１．５ｍｍ以上、より好ましくは１．５～３ｍｍである。

外層への親水性ゲル形成重合体の配合量は外層全体に対し５～８０％、好ましくは１０～７０％、より好ましくは１０～６０％であり、親水性ゲル形成重合体として例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いる場合は、５～８０％、好ましくは１０～７０％、より好ましくは１５～６５％である。

【００１９】

より具体的には、顆粒含有錠剤はシロスタゾール微粉末、界面活性剤等の分散安定剤および通常用いられる製剤担体からなる核顆粒を、腸溶性基剤および通常用いられる製剤担体にてコーティング顆粒とし、シロスタゾール、親水性ゲル形成重合体およびラクトース等の通常用いられる製剤担体からなる外層部で覆った徐放性製剤である。

消化管下部においてシロスタゾールの放出能を有するコーティング顆粒は、本

発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤および主に大腸で溶解する賦形剤を含む核顆粒を、主に小腸で溶解する腸溶性基剤にてコーティングしたのが、消化管下部における分散性および徐放性の点で好ましい。

顆粒含有錠剤は経口投与後、外層が親水性ゲルを形成し、シロスタゾールを徐放するとともに、コーティング顆粒を放出しながら消化管を移動する。顆粒は消化管下部に送達され、pH値が上昇するとシロスタゾールを溶出し始める。水分が少なく消化管運動の小さな消化管下部において、核顆粒は前記の分散安定剤によりシロスタゾール微粉末を十分に分散し放出する。

【0020】

大腸で溶解する賦形剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー（例えば、オイドラギッドS）等が挙げられ、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー（例えば、オイドラギットS）であり、特に好ましくはpH値が約7で溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである。

腸溶性基剤としては通常 of 腸溶性基剤が挙げられ、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタアクリル酸コポリマー、メタアクリル酸コポリマーLであり、特に好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートである。

【0021】

核顆粒へのシロスタゾール配合量は顆粒含有錠剤全体のシロスタゾール量に対して10～90%、好ましくは20～80%、より好ましくは30～60%である。

腸溶性基剤の配合量は核顆粒に対して10～200%、好ましくは20～100%、より好ましくは20～60%である。

外層部については、有核錠剤と同様な外層部打錠用顆粒を用いることができる。

顆粒含有錠剤は顆粒を含有するため衝撃による破損を受ける可能性があり、場合により顆粒含有錠剤は通常用いられるコーティング剤等により錠剤コーティングを施しても良い。

【００２２】

より具体的には、マルチプルユニット型徐放剤はシロスタゾール微粉末、界面活性剤等の分散安定剤、親水性ゲル形成重合体および通常用いられる製剤担体からなる徐放性小錠剤を、２個以上含むことを特徴とする徐放性製剤である。

マルチプルユニット型徐放剤は経口投与後、カプセルより複数個の徐放性小錠剤が任意の溶出速度により放出される。各徐放性小錠剤は適度な時間差を持って親水性ゲルを形成し、シロスタゾールを徐放しながら消化管を消化管下部まで移動する。水分が少なく消化管運動の小さな消化管下部において、徐放性小錠剤は前記の分散安定剤によりシロスタゾール微粉末を十分に分散し放出する。

【００２３】

親水性ゲル形成重合体は前記の親水性ゲル形成重合体が挙げられ、特に好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロースである。親水性ゲル形成重合体の配合量は徐放性小錠剤全体に対し１０～９０％、好ましくは２０～８０％、より好ましくは２５～７５％である。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いる場合は市販のものがいずれも用いられるが、粘度の高いものが好ましく、例えば、２％の水溶液として２０℃における粘度が４００ｃｐｓ以上、より好ましくは４００～２００，０００ｃｐｓである。

徐放性小錠剤は、直径約２～７ｍｍ、好ましくは直径約４～６．５ｍｍである。カプセルへの徐放性小錠剤の充填個数は通常２個以上、好ましくは２～２０個、より好ましくは３～１０個である。

尚、上記の徐放製剤の各態様は消化管下部においてもシロスタゾールの放出能を有する徐放性製剤を例示するものであって、本発明を限定するものではない。

【００２４】

本発明の製剤における有効成分のシロスタゾールの投与量は、患者の年齢、性別、体重、さらには症状によって変わり得るが、通常１日当り５０～３００ｍｇ

好ましくは50～250mg、さらに好ましくは、100～250mgであり、
本発明の製剤は1日1回投与で所望の効果を達成するように単位用量当り、上記
範囲のシロスタゾール含量とするのが好ましい。

【0025】

【実施例】

つぎに比較例、実施例、実験例を挙げて本発明の製剤および効果をさらに具体的に説明する。

比較例1

平均粒子径約20 μ mのシロスタゾール原末

【0026】

比較例2

平均粒子径約20 μ mのシロスタゾール（CLZ）原末100gとラウリル硫酸ナトリウム（SLS）10gを計り取り、ポリエチレン袋に入れて振り混ぜて混合する。

【0027】

実施例1

平均粒子径約20 μ mのシロスタゾール（CLZ）原末100gとラウリル硫酸ナトリウム（SLS）10gをポリエチレン袋で混合後、ジェットミル（パウレック社製100AS）を用いて粉碎して平均粒子径約3 μ mのシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0028】

実施例2

平均粒子径約3 μ mのシロスタゾール（CLZ）ジェットミル粉碎原末300gとマンニトール132gを混合後、流動層造粒機（不二パウダル社製 NQ-160）に投入する。7.5%ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）と4.5%ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-SL）を含む水溶液400g（SLSおよびHPCとしてそれぞれ固形分30gおよび18g相当）を噴霧して湿式造粒後、乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0029】

実施例3

実施例2で得た粉末に滑沢剤としてステアリン酸ナトリウム1.25%を添加し、直径8mmの杵臼を装着した単発打錠機（菊水製作所 No.2B）を用い、1錠重量が162mgとなるように打錠してシロスタゾールとして100mg/錠を含有する錠剤を得る。

【0030】

実施例4

ポリビニールアルコール（PVA）3.3g、マンニトール10gおよびラウリル硫酸ナトリウム（SLS）2gを水106gに溶解し、平均粒子径約3 μ mのシロスタゾール（CLZ）ジェットミル粉碎原末20gを分散した後、この液を噴霧乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0031】

実施例5

平均粒子径約3 μ mのシロスタゾール（CLZ）ジェットミル粉碎原末300gとマンニトール162gを混合後、流動層造粒機（不二パウダル社製 NQ-160）に投入する。4.5%ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-SL）水溶液400g（HPCとして固形分18g相当）を噴霧して湿式造粒後、乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0032】

比較例3

平均粒子径約20 μ mのシロスタゾール100gにトウモロコシデンプン30g、結晶セルロース25g、カルボキシメチルセルロースカルシウム12gを混合し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1.5gを含む水溶液を結合液として添加して練合造粒後、整粒したものを打錠用顆粒とし、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム1.5gを添加混合し、直径8mmの杵臼を用い、1錠重量が170mgとなるように打錠してシロスタゾールとして100mg/錠を含有する錠剤を得る。

【0033】

実施例6

平均粒子径約 $20\mu\text{m}$ のシロスタゾール 200g およびポリビニルアルコール（クラレ製 203） 50g を水 750g に分散、溶解し、 0.3mm ジルコニア製ビーズ 4000g とともに 1.4L の容量をもつダイノミル（DYNOMILL；シンマルエンタープライゼス製）にて、 2500rpm で1時間粉碎し、平均粒子径約 270nm をもつシロスタゾールの粉碎懸濁液を得る。この粉碎懸濁液を適当に希釈して 0.25% シロスタゾール懸濁液とする。なお、シロスタゾールの平均粒子径は、電気泳動光散乱光度計（ELS-800；大塚電子株式会社製）を用い動的光散乱法により測定する。

【0034】

実施例7

上記実施例6にて得られる粉碎懸濁液 100g にポリソルベート80を 5g およびD-マントニール 25g を溶かし、さらに水 75g を加え、ニロ（NIRO）製の噴霧乾燥機にて入り口温度 200°C 、出口温度 110°C 、アトマイザー回転数約 25000rpm 、液速度 $20\text{g}/\text{min}$ にて噴霧乾燥して粉末を得る。この粉末 240mg （シロスタゾールとして 100mg 相当量）をゼラチンカプセルに充填してシロスタゾールのカプセル剤を得る。

【0035】

比較例4

平均粒子径約 $20\mu\text{m}$ のシロスタゾール原末を 0.25% ポリビニルアルコール溶液に懸濁して 0.25% シロスタゾール懸濁液を得る。

【0036】

実施例8

平均粒子径約 $2\mu\text{m}$ のシロスタゾールジェットミル粉碎原末 80g 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20g 、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：LH-31） 15g および分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム 15g を混合し、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-L） 2.75g を含む水溶液 55g を結合液として添加して攪拌造粒後、乾燥・整粒し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.3g を添加混合し、直径 7mm の杵臼を用い、1錠重量が 133mg となるように打錠してシロスタゾールとして 8.0mg

g／錠を含有する内核錠を得る。

別に平均粒子径約 $2\mu\text{m}$ のシロスタゾール粉碎原末120g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース80g、ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-H）27gおよびラクトース270gを混合し、精製水150gを添加しながら造粒した後、乾燥・整粒し、ステアリン酸マグネシウム3.0gを添加混合する。この外層部打錠用顆粒500mgはシロスタゾール120mgを含有する。

内核錠および外層部打錠用顆粒500mgを、直径11mmの杵臼を用い、1錠重量が633mgとなるように打錠してシロスタゾールとして200mg／錠を含有する有核徐放錠を得る。

【0037】

実施例9

外層部打錠用顆粒にヒドロキシプロピルメチルセルロース140gおよびラクトース210gを用いる以外は、実施例8と同様にして有核徐放錠を得る。

【0038】

実施例10

平均粒子径約 $2\mu\text{m}$ のシロスタゾールジェットミル粉碎原末400g、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：信越AQOAT AS-LF）160g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース40gおよび分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム40gを、ニーダー（岡田精工社製NSK-150）に投入して混合後、塩化ナトリウム20g、クエン酸20gおよびポリソルベート80を20g含む適量の水溶液を加えて練合物を得る。加水粉体を取り出し、0.8mm穴のドームダイを装着した押し出し造粒機（不二パウダル社製ドームグランDG-01）により押し出し造粒後、球形整粒機（不二パウダル社製マルメライザーQJ-400）により球形整粒する。得られた顆粒を乾燥し、 $710\sim 1000\mu\text{m}$ を取ってコーティング用核顆粒とする。このコーティング用核顆粒600gを攪拌流動コーティング機（不二パウダル社製ニューマルメライザーNQ-160）を用い、7.0%ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：信越AQOAT AS-HF）、3.5%タルク、2.8%クエン酸トリエチル、0.21%ラウリル硫酸ナトリウム

および0.21%クエン酸を含むコーティング液750gを噴霧し、乾燥してコーティング顆粒を得る。このコーティング顆粒277.9mgはシロスタゾール100mgを含有する。

別に平均粒子径約2 μ mのシロスタゾールジェットミル粉碎原末100g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース75g、ラクトース195gおよびマンニトール30gを混合後、精製水110gを添加しながら造粒、乾燥し、外層部打錠用顆粒を得る。この外層部打錠用顆粒400mgはシロスタゾール100mgを含有する。

コーティング顆粒277.9mg、外層部打錠用顆粒400mgおよびステアリン酸マグネシウム4mgを混合し、直径11mmの杵臼を用い打錠してシロスタゾールとして200mg/錠を含有する顆粒含有徐放錠を得る。

【0039】

実施例11

更に実施例10の錠剤に6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、2%ポリエチレングリコール、1%タルクおよび1%酸化チタンを含むコーティング液を噴霧して、1錠重量が721.9mgのコーティング錠剤を得る。

【0040】

実施例12

コーティング液からクエン酸を除く以外は、実施例10と同様にして顆粒含有徐放錠を得る。更に実施例11と同様にしてコーティング錠剤を得る。

【0041】

実施例13

平均粒子径約2 μ mのシロスタゾールジェットミル粉碎原末800g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース1066gおよび分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム60gを混合し、精製水1000gを添加しながら湿式造粒後、乾燥・整粒し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム18gを添加混合し、直径6.5mmの杵臼を用い、1錠重量が97.2mgとなるように打錠してシロスタゾールとして40mg/錠を含有する徐放性小錠剤を得る。

得られた徐放性小錠剤を1カプセル当たり5個となるようにカプセルに充填し

て、シロスタゾールとして200mg／カプセルを含有するマルチプルユニット型徐放性製剤を得る。

【0042】

実施例14

平均粒子径約2 μ mのシロスタゾールジェットミル粉碎原末800g、ヒドロキシプロピルメチルセルロース800g、D-マンニトール284gおよび分散安定剤としてラウリル硫酸ナトリウム60gを混合し、精製水900gを添加しながら湿式造粒後、乾燥・整粒し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム16gを添加混合し、直径6.5mmの杵臼を用い、1錠重量が98.0mgとなるように打錠してシロスタゾールとして40mg／錠を含有する徐放性小錠剤を得る。

得られた徐放性小錠剤を1カプセル当たり5個となるようにカプセルに充填して、シロスタゾールとして200mg／カプセルを含有するマルチプルユニット型徐放性製剤を得る。

【0043】

実施例15

ヒドロキシプロピルメチルセルロース500gおよびD-マンニトール584gを用い、ラウリル硫酸ナトリウムを添加しない以外は、実施例14と同様にし、1錠重量が95.0mg、シロスタゾールとして40mg／錠を含有する溶出速度の速い徐放性小錠剤を得る。

得られた溶出速度の速い徐放性小錠剤を1カプセル当たり2個および実施例13あるいは実施例14で得られた徐放性小錠剤を1カプセル当たり3個となるようにカプセルに充填して、シロスタゾールとして200mg／カプセルを含有するマルチプルユニット型徐放性製剤を得る。

【0044】

実験1

シロスタゾールの大腸吸収試験

実施例1、2、4および5および比較例1の製剤について、シロスタゾール（CLZ）として100mg／kg量をメスラット（1群3または4匹）の大腸ル

整理番号=167815

特許

ープ内へ直接投与し、経時的に採血してシロスタゾール血中濃度を測定した。平均の血中シロスタゾール濃度を表1に、また、投与後の薬物動態パラメーターを表2に示す。

【0045】

【表1】

表1. ラット大腸への直接投与後のCLZ血中濃度推移

	製剤試料	血中CLZ濃度 (ng/mL)					
		0	0.083	0.25	0.5	1.0	2.0*
実施例1	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	169	313	567	843	1066
実施例2	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	227	394	575	1054	1588
実施例4	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	273	584	1003	1702	2243
実施例5	CLZ 分散粉末	0	157	238	364	653	1030
比較例1	CLZ 単独	0	15	26	51	100	170

*投与後の時間(hr)

【0046】

【表2】

表2. ラット大腸への直接投与後のCLZ薬物動態パラメーター

	製剤試料	AUC _{0-2hr} (ng.hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
実施例 1	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	1464 (7.9)	1066 (6.3)	2.0
実施例 2	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	1910 (10.3)	1588 (9.3)	2.0
実施例 4	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	2930 (15.8)	2243 (13.2)	2.0
実施例 5	CLZ 分散粉末	1210 (6.5)	1030 (6.1)	2.0
比較例 1	CLZ 単独	186 (1.0)	170 (1.0)	2.0

注１）“ AUC_{0-2 hr} ”：投与２時間以内のシロスタゾール吸収量を意味し、カッコ内は比較例１（CLZ単独）の値を１．０とした場合の倍率を示す。

注２）“ C_{max} ”：シロスタゾール最高血中濃度を意味し、カッコ内は比較例１（CLZ単独）の値を１．０とした場合の倍率を示す。

注３）“ T_{max} ”：シロスタゾール最高血中濃度到達時間を意味する。

【００４７】

上記表１および表２の結果から明らかなように、本発明のシロスタゾールとラウリル硫酸ナトリウム（SLS）とを粉碎混合した実施例１、２、４および５の微粉末製剤ではいずれのものも投与２時間で相当量の血中濃度が達成されるのに対し、SLSを配合しない比較例１および単に混合した比較例２では十分な血中濃度が得られなかった。

【００４８】

実験２

実施例１、２および４および比較例１の製剤について、シロスタゾールとして100mg量を量り取り、下記の溶出試験条件で溶出試験を行い、溶出速度の評価として試験開始２分後溶出率を比較した。

溶出試験条件: 溶出試験液 0.3 % ラウリル硫酸ナトリウム水溶液 9 0 0 m L

パドル法 7 5 r p m

試料量 シロスタゾール 1 0 0 m g 相当量 / 容器

その結果を表 3 に示す。

【 0 0 4 9 】

【表 3】

表 3. シロスタゾール溶出試験結果

試料名	2 分後溶出率 (%)
実施例 1	9 6 . 6
実施例 2	9 2 . 5
実施例 4	8 3 . 1
比較例 1	2 2 . 7

【 0 0 5 0 】

実験 2 より明らかなように、比較例 1 のシロスタゾールの原末では、溶出試験中の分散性が悪く、溶出速度が遅い。これに対し、微粉碎後に界面活性剤を添加した本発明の実施例 1、2 および 4 の製剤では、その分散性が改善され、高い溶出率を示した。

【 0 0 5 1 】

実験 3

実施例 3 および比較例 3 の製剤について、各 1 錠（シロスタゾールとして 1 0 0 m g 量）を空腹下ビーグル犬（1 群 4 匹）に経口投与し、経時的に採血して血中シロスタゾール濃度を測定した。その結果の平均を表 4 に、薬物動態パラメーターの平均を表 5 に示す。

【 0 0 5 2 】

【表 4】

表 4. ビーグル犬空腹下経口投与後の CLZ 血中濃度推移

	血中 CLZ 濃度 (ng/mL)									
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	10
実施例 3	0	87	89	204	1401	1297	923	373	147	32
比較例 3	0	0	5	174	264	198	179	94	48	15

【 0 0 5 3 】

【表 5】

表 5. ビーグル犬空腹下経口投与後の CLZ 薬物動態パラメーター

	AUC _{0-10hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
実施例 3	5360 (4.6)	1465 (4.9)	2.5
比較例 3	1160 (1.0)	297 (1.0)	2.25

注 1) " AUC_{0-10 hr} " : 投与 1 0 時間以内のシロスタゾール吸収量を意味し、カッコ内は比較例 3 の値を 1. 0 とした場合の倍率を示す。

注 2) " C_{max} " : シロスタゾール最高血中濃度を意味し、カッコ内は比較例 3 の値を 1. 0 とした場合の倍率を示す。

注 3) " T_{max} " : シロスタゾール最高血中濃度到達時間を意味する。

【 0 0 5 4 】

実験 3 より明らかなように、比較例 3 に比較して、実施例 3 の錠剤ではシロスタゾールの吸収量が増加した。

【 0 0 5 5 】

実験 4

実施例 6 で得られた希釈懸濁液 4 0 m l 、実施例 7 で得られたカプセル 1 個または比較例 4 で得られた非粉碎シロスタゾール懸濁液 4 0 m l (いずれもシロスタゾールとして 1 0 0 m g 相当量) を絶食したビーグル犬 (1 群 4 匹) に経口投与し、投与後 1 0 時間まで経時的に前肢静脈から血液を採取し、血漿中のシロス

タゾール濃度を定量した。また、投与後の薬動学パラメーターを求めた。それらの結果を図１および表６に示す。

【００５６】

【表６】

表６：絶食下のビーグル犬に経口投与後の薬動学パラメーター

製剤試料	薬動学パラメーター		
	AUC (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
実施例６（湿式粉碎シロスタゾール懸濁液）	15733	4485	1.00
実施例７（噴霧乾燥シロスタゾールカプセル）	4763	1967	1.75
比較例４（シロスタゾール懸濁液）	655	223	1.75

注１）AUC：薬物血中濃度時間曲線下面積

注２）Cmax：最高血中濃度

注３）Tmax：最高血中濃度到達時間

【００５７】

実験４の結果から明らかなように、湿式粉碎シロスタゾール懸濁液では、シロスタゾール懸濁液に比べて速やかな血漿中薬物濃度の立ち上がりを示し、また吸収率も２０倍以上に増大した。湿式粉碎シロスタゾールの噴霧乾燥粉末のカプセル投与でもシロスタゾール懸濁液に比べて約７倍増大した。

【００５８】

【発明の効果】

活性成分のシロスタゾールと分散安定剤とを乾式粉碎または湿式粉碎に付して得られるシロスタゾール微粉末製剤、またはシロスタゾール粉碎原末と分散安定剤を併用して得られるシロスタゾール微粉末製剤は、消化管下部からの吸収が著しく改善され、シロスタゾール徐放性製剤としても長期間に亘って吸収され、所

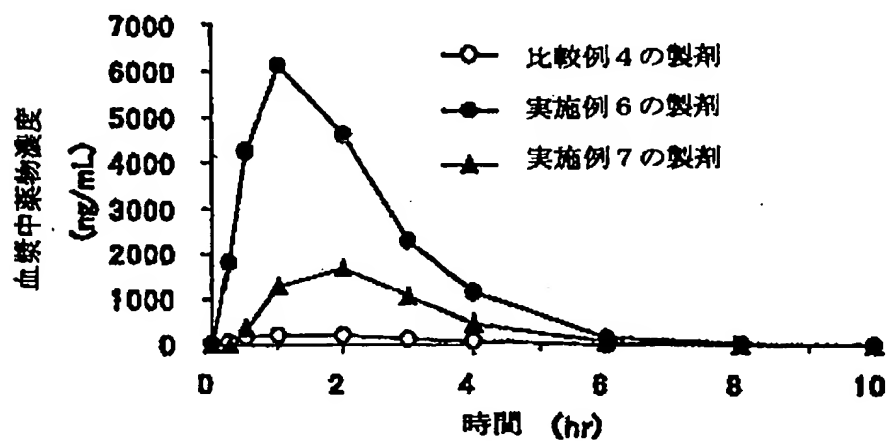
望の血中濃度を長期間持続し得る効果を有し、さらに徐放性製剤化することにより、従来のシロスタゾール製剤経口投与直後の短期吸収に伴う高血中濃度による好ましくない頭痛等の副作用が抑えられる特徴を有する。

【図面の簡単な説明】

【図１】 図１は、実施例６、実施例７および比較例４の製剤を絶食下のビーグル犬に経口投与した後の血漿中薬物濃度推移を示すグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗血栓剤、脳循環改善剤等として市販されているシロスタゾールの消化管下部からの吸収を改善したシロスタゾール製剤を提供する。

【解決手段】 シロスタゾール微粉末に分散安定剤を配合して分散性を高め、製剤化することを特徴とするシロスタゾール製剤。

【選択図】 なし